



化学生物学导论

马林 古练权 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

化学生物学导论

马 林 古练权 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

化学生物学导论/马林, 古练权主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 12
ISBN 7-5025-8041-7

I. 化… II. ①马…②古… III. 生物化学 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 150229 号

化学生物学导论

马林 古练权 主编

责任编辑: 孟嘉 杨燕玲 周旭

责任校对: 顾淑云 宋玮

封面设计: 胡艳玮

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市海波装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 25 $\frac{3}{4}$ 字数 726 千字

2006 年 2 月第 1 版 2006 年 2 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8041-7

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 提 要

本书主要以生物大分子的结构和功能为重点,结合化学物质与生物大分子的相互作用,把化学知识与生物化学、细胞生物学、药理学、毒理学等知识有机地结合起来。在介绍了化学生物学的发展、定义、内涵和主要研究内容的基础上,着重介绍了蛋白质、酶、核酸、聚糖、相互作用与分子识别、化学物质与蛋白质的相互作用、化学物质与酶的相互作用、化学物质与核酸的相互作用、无机物质与生物大分子的相互作用、生物氧化、生物代谢、遗传信息的传递与表达、细胞和细胞器、细胞信号转导、细胞周期及其调控、细胞凋亡及其调控等内容。

本书吸收了生物化学、药物化学等学科中涉及到的化学生物学的基础知识,内容丰富,图文并茂,便于教学使用和学生自学,可以作为高校化学生物学专业以及化学类各专业“生物化学”或“化学生物学”课程的基础教材使用,也可供从事相关学科研究的教师、研究生及科研人员作为参考书使用。

编写说明

当今化学与生物学日益融合渗透,对许多生命现象的研究已经进入分子水平。从过去到现在,化学与生物科学的联系一直没有间断,而且越来越密切,并为自然科学的发展作出了重要的基础性贡献。在早期从事蛋白质、多肽和核酸研究的许多化学家后来建立了生物化学学科,构成了当今最活跃分子生物学的基础。如今化学家又在更深的层次即分子和分子集合体水平上了解和认识更为复杂的生命现象,这就是现阶段生命过程化学研究的目标。可以相信,随着今后人们对生命现象本质认识的提高和深化,一定会将化学带入一个新天地,从而给人类社会的进步以深刻影响。基于这一认识,当化学家在预测或规划未来化学发展的方向时,都将把与生命现象关联的化学放到十分重要的地位。

为此,早在十多年前,众多高校的化学系先后为本科生开设“生物化学”选修课或必修课,以适应社会不断发展的需要,为生物技术时代的到来提供高素质、具有宽广知识面基础的应用研究和推广人才。

但是,在多年的教学过程中,作者发现按照传统的生物化学的定义和内涵讲授生物化学内容,很难使化学专业的本科生将所学的大量化学基础知识与生物化学内容结合起来。因为学生们的专业是化学,除少数立志于攻读研究生的学生外,大多数学生认为生物化学课程所涉及到的内容与他们所学的各种化学知识联系较少不能为他们学习化学知识提供帮助,也不能为他们今后的就业和工作提供新的出路。有鉴于此,作者多次修改教学大纲和教学内容,增加了生物化学中的一些应用知识,如氨基酸的生物合成及应用,酶催化的有机合成反应及应用,酶催化反应在分析、临床诊断等方面的应用,酶抑制剂的毒性和药物作用等。学生的学习兴趣和兴趣虽然有一定的提高,但修改后的教学内容仍然缺乏与化学各学科知识联系的系统性。

2000年以来,随着化学生物学学科的建立和不断发展,我国的许多大学纷纷进行调整以顺应这一新学科领域的发展需要,先后开设化学生物学系和研究所。但是,有关化学生物学的基本知识结构仍然不清楚,化学家、生物学家、医学家、药学家、农学家对于化学生物学内容的理解均本着本学科相关的一些方面,侧重点各不相同。鉴于目前国内还没有“化学生物学”方面的教材,我们根据化学学科的特点,参考各种有关书籍,将生物化学、细胞生物学、微生物学、分子生物学、药物化学、毒理学、药理学等研究中涉及到的一些化学问题提炼出来,单独编写,结合生物大分子的结构与功能以及细胞生物学中的几个关键问题,编著了这本《化学生物学导论》,作为化学生物学学习的基础。

本书主要侧重于生物大分子的结构和功能、化学物质与生物大分子的相互作用以及相关的一些细胞生物学内容,分为4个部分。第一部分为生物大分子的结构和功能,包括蛋白质(第一章)、酶(第二章)、核酸(第三章)和聚糖(第四章)四章;第二部分是化学物质与生物大分子的相互作用,包括相互作用与分子识别(第五章),化学物质与蛋白质(第六章)、酶(第七章)、核酸(第八章)的相互作用以及无机物质与生物大分子的相互作用(第

九章)共五章;第三部分为生物能与物质代谢,包括生物氧化(第十章)、生物代谢(第十一章)和遗传信息的传递与表达(第十二章)共三章;第四部分为细胞生物学及其调控,包括细胞和细胞器(第十三章)、细胞信号转导(第十四章)、细胞周期及其调控(第十五章)、细胞凋亡及其调控(第十六章)共四章。期望本书更能体现化学各专业(包括化学生物学专业)教学的适应性、科学性和先进性。书中的第一章、第二章、第三章、第十章、第十一章、第十三章由古练权教授编写,本人进行了修改和补充。

本书的内容已经在化学各专业本科生的教学中尝试了多年,虽然教学课时较少,不能全部讲授,但已深受学生们的欢迎。他们认为该教学内容把他们刚刚学到的无机化学、有机化学、分析化学知识与生物化学、细胞生物学、药理学、毒理学等知识有机地联系起来,不但使他们学习化学生物学的目的更加明确,而且有助于巩固他们所学的化学基础知识。

随着我国高等学校化学生物学教学内容的不断改革和深化,本书不可避免地存在一些不足之处,殷切希望各地的化学生物学教学人员和广大读者在使用过程中,提出宝贵意见,以便促进本教材的更加完善,更符合化学生物学学科发展的需要。

马 林

2005年7月10日于中山大学

目 录

绪论	1	二、pH 的影响	59
一、化学生物学的起源	1	三、温度的影响	59
二、化学生物学的概念及其与生物化学、 分子生物学的区别	3	四、抑制剂的影响	60
三、化学生物学研究的中心任务和研究 方向	4	第五节 酶活性的调控	60
第一章 蛋白质	7	一、别构调节作用	60
第一节 蛋白质的组成	7	二、酶的反馈调节	61
一、蛋白质的元素组成	7	三、共价修饰调控	62
二、蛋白质基本单位——氨基酸	7	四、酶原的激活	62
三、氨基酸的性质	10	第三章 核酸	64
第二节 多肽	12	第一节 核酸的分类和组成	64
一、多肽的结构	12	一、核酸的分类	64
二、肽键	13	二、核酸的组成	65
三、多肽的性质	13	第二节 核酸的结构	69
四、天然存在的重要多肽	14	一、DNA 的结构	70
五、多肽的化学合成	14	二、RNA 的结构	73
第三节 蛋白质的结构	20	第三节 核酸的性质	76
一、蛋白质的一级结构	21	一、核酸的两性性质及等电点	76
二、蛋白质的二级结构	25	二、核酸的水解	77
三、蛋白质的三级结构	29	三、核酸的变性、复性与杂交	78
四、蛋白质的四级结构	32	第四节 核酸碱基顺序分析	81
第四节 蛋白质的分类	33	一、DNA 碱基顺序的测定	81
一、依据蛋白质的组成分类	34	二、RNA 碱基顺序测定	82
二、依据蛋白质的外形分类	34	第五节 核酸的催化性质	82
三、依据蛋白质的功能分类	34	一、核酶的种类	83
第二章 酶	38	二、脱氧核酶	85
第一节 酶是生物催化剂	38	三、核酶催化的反应类型及催化机制	86
一、酶的概念	38	第四章 聚糖	89
二、酶催化作用特性	38	第一节 糖类物质的多样性	89
三、酶的命名及分类	40	一、糖种类的多样性	89
第二节 辅酶	42	二、糖衍生物的多样性	90
一、辅酶的结构特点与功能	42	三、糖聚合物的多样性	91
二、辅酶在酶促反应中的作用特点	48	第二节 多糖的结构及其主要类型	92
第三节 酶的结构和酶的催化作用机制	49	一、同聚多糖	92
一、酶分子的结构	49	二、糖胺聚糖和蛋白聚糖	95
二、酶催化作用的机制	51	三、细菌多糖	98
三、酶作用专一性的机制	56	第三节 糖蛋白	99
第四节 酶促反应的速度和影响因素	57	一、糖蛋白的结构	100
一、底物浓度对酶促反应速度的影响	57	二、糖蛋白中糖链部分的功能	103
		第四节 糖脂的结构与功能	107
		一、鞘糖脂的结构	107

二、甘油糖脂的结构	108	第二节 化学物质对酶的激活作用	165
第五节 糖蛋白的生物合成	109	一、激活剂的类型	165
一、糖链生物合成的特点	109	二、激活作用的动力学	166
二、N-糖链的合成	111	第三节 酶对化学物质的催化作用	167
三、O-糖链的生物合成	113	一、酶制剂的类型	168
四、蛋白糖基化和去糖基化的化学 调控	114	二、酶催化反应的介质	169
第五章 相互作用与分子识别	118	三、酶催化的有机化学反应	170
第一节 生物分子之间的分子识别	118	第八章 化学物质与核酸的相互作用	181
一、分子识别的物理基础	118	第一节 化学物质的致突变作用	181
二、分子识别过程的动力学	119	一、基因突变的类型	181
三、分子识别的特性	119	二、化学诱变剂及其作用原理	182
第二节 分子识别的化学基础	123	三、化学诱变的应用	185
一、共价键结合	124	四、化学致癌物质及其作用机制	185
二、非共价键的相互作用	125	第二节 小分子药物与 DNA 的相互作用	188
第三节 分子识别中的立体化学因素	130	一、共价结合	188
一、几何异构	130	二、非共价结合	189
二、光学异构	130	三、剪切作用	196
三、构象异构	132	第三节 小分子化合物与 RNA 的相互 作用	197
第四节 超分子化学与分子识别	132	一、RNA 药靶的优越性	197
一、环糊精及其衍生物与分子识别	133	二、作用于 RNA 的小分子药物	199
二、杯芳烃与分子识别	135	第四节 核酸的小分子探针	201
三、分子印迹聚合物与分子识别	137	一、分光光度法	201
第六章 化学物质与蛋白质的相互 作用	141	二、荧光法	202
第一节 化学物质对蛋白质的沉淀作用	141	三、共振瑞利散射法	203
一、沉淀作用的类型	141	第九章 无机物质与生物分子的相互 作用	205
二、沉淀剂的类型	141	第一节 生物体中的化学元素	205
第二节 化学物质对蛋白质的稳定作用	144	一、生物体中的化学元素的分类和主要 功能	205
一、蛋白质不可逆失活的化学因素	145	二、金属离子与生物分子配合物	207
二、蛋白质的稳定	146	第二节 无机物质与酶的相互作用	210
第三节 化学物质对蛋白质侧链基团的共价 修饰作用	148	一、金属离子与酶蛋白作用的方式	210
一、生物体内蛋白质加合物的形成	148	二、无机物质对酶的激活作用	211
二、特定的氨基酸残基侧链基团的 修饰	149	三、无机物质对酶的抑制作用	213
三、亲和性标记	152	四、金属配合物对酶的抑制作用	215
第四节 蛋白质光谱探针	152	第三节 无机物质与核酸的相互作用	217
一、蛋白质吸光探针	152	一、共价配位作用	217
二、蛋白质荧光探针	154	二、静电作用	219
三、蛋白质光散射探针	155	三、嵌插作用	221
第七章 化学物质与酶的相互作用	156	四、断裂作用	225
第一节 化学物质对酶的抑制作用	156	第十章 生物氧化	228
一、可逆抑制作用	156	第一节 生物能及其存在形式	228
二、不可逆抑制作用	163	一、生物能和 ATP	228
		二、生物体系中的高能磷酸酯类化	

化合物	229	三、原核细胞 DNA 遗传信息的转录 过程	303
第二节 线粒体呼吸链	230	四、转录后核糖核酸链的加工	303
一、线粒体呼吸链的组成	231	第三节 蛋白质的生物合成	305
二、氧化-还原电势与自由能的变化	231	一、遗传密码	305
三、线粒体呼吸链的电子传递	233	二、蛋白质的生物合成过程	305
第三节 氧化磷酸化	237	第四节 遗传信息表达过程的化学调控	311
一、ATP 酶复合体	237	一、抑制核酸合成的化学物质	311
二、ATP 合成反应-氧化磷酸化	237	二、抑制蛋白质合成的化合物	313
三、电子传递反应与 ATP 合成偶联 机制	238	三、化学物质对蛋白质合成的诱导与 阻遏	314
四、氧化磷酸化作用的抑制和解偶联	238	第十三章 细胞和细胞器	318
第四节 微粒体氧化体系	239	第一节 细胞	319
一、微粒体中催化氧化反应的酶类	240	一、细胞的分类和结构	319
二、微粒体氧化酶系催化的氧化反应 类型	241	二、真核细胞与原核细胞的比较	320
三、微粒体氧化酶系催化的还原反应	245	第二节 生物膜	320
第十一章 生物代谢	247	一、生物膜的组成	321
第一节 糖代谢	247	二、作用于细胞膜的药物	323
一、糖的分解代谢	247	第三节 生物转运过程	326
二、糖原的合成代谢	258	一、被动转运	327
三、糖代谢的紊乱	260	二、主动转运	327
第二节 光合作用	260	三、胞吞（内吞）作用和胞吐（外排） 作用	329
一、叶绿体及光合色素	260	四、受体介导内吞作用	330
二、光合作用机制	261	第四节 细胞器	331
第三节 脂类代谢	266	一、细胞核	331
一、脂类的消化和吸收	266	二、线粒体	333
二、脂肪的分解代谢	267	三、核糖核蛋白体	333
三、脂肪的合成代谢	270	四、内质网	334
四、磷脂代谢	273	五、高尔基体	334
第四节 蛋白质降解和氨基酸代谢	275	六、溶酶体	335
一、蛋白质的消化和吸收	275	七、过氧化物酶体	336
二、氨基酸的分解代谢	276	第五节 细胞骨架	336
三、氨基酸的合成代谢	280	一、微管	337
第五节 核酸的降解和核苷酸的代谢	281	二、微丝	338
一、核酸的降解	281	三、中间丝	338
二、核苷酸的分解代谢	281	第十四章 细胞信号转导	341
三、核苷酸的合成代谢	283	第一节 细胞通讯方式	341
第十二章 遗传信息的传递与表达	289	一、细胞间隙连接	341
第一节 DNA 的复制	289	二、膜表面分子接触通讯	341
一、DNA 复制过程有关的酶	289	三、化学通讯	342
二、DNA 的复制过程	294	第二节 细胞间化学信号	342
三、DNA 的损伤与修复	298	一、激素	342
四、RNA 指导下的 DNA 合成	300	二、神经递质	347
第二节 DNA 指导下的 RNA 合成	302	三、生长因子和细胞因子	348
一、核糖核酸的酶促合成	302	四、气体信号分子	350
二、RNA 聚合酶及转录因子	302		

第三节 受体	351	第三节 细胞周期的化学调控	381
一、受体的特性	351	一、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂	381
二、受体学说	352	二、微管蛋白活性抑制剂	382
三、受体的结构类型	353	第十六章 细胞凋亡	386
四、受体激动剂和拮抗剂	355	第一节 细胞凋亡的概念及生物学特征	386
第四节 细胞信号转导途径	359	一、一般概念	386
一、细胞内信号产生方式	360	二、细胞凋亡的生物学特征	386
二、cAMP 信号通路	360	三、细胞凋亡与疾病	388
三、肌醇脂信号通路	363	第二节 细胞凋亡的过程及机理	390
四、酪氨酸蛋白激酶途径	366	一、凋亡的启动	390
五、cGMP 蛋白激酶途径	367	二、凋亡信号的转导	391
六、细胞信号转导过程的化学调控	367	三、细胞色素 c 释放和 Caspases 激活	392
第十五章 细胞周期及其调控	372	四、凋亡的执行	394
第一节 细胞周期的基本概念	372	五、细胞凋亡的生物调节	395
一、分裂间期	373	第三节 细胞凋亡的化学调控	396
二、M 期	373	一、细胞凋亡诱导剂	396
第二节 细胞周期的调控	375	二、Caspase 抑制剂	397
一、细胞周期调控的有关蛋白	375	参考图书	400
二、细胞周期的调控过程	377	参考网站	401
三、细胞周期检验点	380	参考文献	402

绪 论

化学作为一门古老的科学对人类文明和社会进步贡献良多，在绵长的发展过程中，它始终充满活力。当今化学与生物学日益融合渗透，对许多生命现象的研究已经进入分子水平。

① 生命现象基本的化学本质已经开始被揭示。50多年来，科学家们发现了具有划时代意义的脱氧核糖核酸（DNA）双螺旋结构，发展了DNA重组技术，揭示了生命遗传的化学本质。在此期间，蛋白质三维结构、酶作用机制、生物能量转换机制以及神经转导物质等的发现和阐明，使人们看到了最终揭示生命奥秘的前景。

② 发现和阐明了构成生命现象的共同基础和原则。所有的生命物体，从大肠杆菌到人类，从藻类到高等植物，虽然表面上看千差万别，但是都存在一些最基本的共同点：即所有的生命物体都由糖、酯、核酸和蛋白质等生物分子以及水和无机离子组成；所有的生命物体的遗传信息物质都是DNA（极少数是RNA），并且具有基本相同的遗传信息传递模式；所有生命物体都具有相似的能量转换机制，ATP是所有生物的能量转换中间体。

③ 现代生物化学的发展深刻地影响着医药科学和农业科学的发展。

④ 化学和物理科学的理论和技术的迅速发展，为生物化学的研究提供了先进的方法和手段，使人类有可能对生命现象中的前沿问题进行深入的研究。

⑤ 生物化学中提出的化学问题和物理问题，吸引了越来越多的化学家和物理学家的参与。生物无机化学、生物有机化学、生物电化学和生物物理等交叉学科的产生和发展，表明生命科学已经成为现代自然科学发展的重要动力之一。同时，生物化学的理论和技术的进步，也对其他相关科学，特别是化学的发展有着重要影响。

由此可见，从过去到现在，化学与生命科学的联系一直没有间断，而且越来越密切，并为自然科学的发展作出了重要的基础性贡献。在20世纪40~50年代或更早从事蛋白质、多肽和核酸研究的化学家后来建立了生物化学，随后又建立了分子生物学。世界各国的生物化学多多少少脱离了化学系或化学社会的主流，而在中国这种分离则特别明显。本来学科的分分合合是一个自然的现象，而现在看来又到了合的时机。

一、化学生物学的起源

在20世纪就已经在研究生命过程中发挥巨大作用的化学学科的几个分支——生物有机化学、生物无机化学、生物分析化学、结构生物化学以及研究内容不断深化的天然产物化学，在新的世纪里被赋予新的内容和活力。因此，国外许多著名化学家在展望21世纪化学学科发展时认为，研究解决生命现象中的化学问题，是化学学科未来发展的主要动力，并提出了“化学生物学”的新概念。Doyle和Coray提到“生物学家致力于阐明自然（生命）的过程，而化学家则习惯于如何去调控这一过程”。或许可以说成：生物学家注意认识世界，而化学家则想改造世界。

化学生物学作为一个新的交叉前沿学科领域有其独特的科学内涵，它的产生有其自己的科学背景。回顾自然科学的发展历史，化学生物学就是在化学与生物学的交叉和融合中逐渐发展起来的。

19世纪初，尿素的人工合成揭示了生物体的反应同样是遵循物理和化学的规律，标志着生物化学这一交叉学科的诞生。生物化学与细胞生物学、遗传学等在以后的发展过程中相互影响，相互促进，共同发展，导致了20世纪中期DNA双螺旋结构的发现和遗传密码的解明。这时生物化学、细胞生物学和遗传学交织在一起，成为一个不可分割的整体，从而诞生了一个新的学科领域——分子生物学。

分子生物学的出现，反映出当代对生命现象以及疾病发生和发展过程的研究达到新的、更高的境地。自此以后，生物科学中的新发现一个接着一个，至 20 世纪 80 年代分子生物学的一个重要分支领域——结构生物学崭露头角，并在生物大分子的结构与功能研究中取得了一系列重大突破。一批重要的生物大分子的三维结构陆续得到阐明，生物大分子之间的相互作用研究，在基因转录调控、细胞周期以及信号跨膜转导等问题上取得重大进展，传统的学科界限正在消失，新兴的交叉学科不断涌现。

随着化学合成的现代技术、化合物分离手段和化学分子结构解析技术的发展，理论上人们已能合成自然界发现和鉴定的任何复杂的天然化合物，并且在此基础上能够设计和合成具有特定性能的新颖化合物，化学已具备了研究复杂分子和分子体系的能力。

分子生物学研究中探讨的有关基因表达、细胞发育和分化调控的分子机制，以及阐明生物分子间相互识别、相互作用和信号转导的基本化学原理等一系列重大科学问题，对化学学科提出了有力的挑战。同时，生物科学中基因工程、蛋白质工程、细胞工程等生物技术领域发展的新概念和新技术为化学如何进一步介入生命科学，与生物科学更紧密地交叉与融合提供了新的机遇。

化学家尝试用外源活性小分子——天然化合物或以天然化合物为模板设计合成的天然化合物类的新颖分子为探针，去探讨生物体中的分子间相互作用和细胞发育与分化的调控作用及其所包括的分子机制。

因此，一个新的前沿交叉学科领域——化学生物学应运而生。在这方面化学家将充分发挥化学物质的结构和反应性，以及利用反应性创造（合成）新物质的能力。与此同时，化学家也将学习更多的生物学知识，去熟悉和应用基因表达和蛋白质工程等重要生物技术，为研究复杂的超分子体系提供机会，从而促进化学学科本身的发展。

近些年来一些国外著名的化学研究机构或大学正纷纷进行调整，以顺应这一新学科领域发展的需要。如世界著名的哈佛（Harvard）大学于 1995 年首先将其化学系改名为化学与化学生物学系（Department of Chemistry and Chemical Biology），康奈尔大学随后建立了化学生物学研究所。为促进化学生物学发展，哈佛大学还建立了化学与细胞生物学研究所。北京大学化学与分子工程学院、药学院在我国首先成立了化学生物学系，中国科学院化学研究所也于 2001 年建立了化学生物学联合实验室。近几年来，我国的许多大学相继成立各种化学生物学方面的实验室和研究所，一些学校开始设置“化学生物学”专业培养本科生、硕士生和博士生。

与此同时，近年来出现了一批新的学术刊物，以反映这一新领域的发展。就在哈佛大学将化学系改名为化学生物学系的同一年，一种刊名为 Chemistry & Biology 的新刊物诞生了，这是化学生物学领域的第一个专门刊物，其两位主编分别为哈佛大学的 Schreiber 教授和 Scripps 研究所的 Nicolaou 教授。这个刊物在倡导化学生物学研究和介绍这一领域的研究成果方面发挥了重要的作用。另一种化学生物学的专门刊物 Current Opinion in Chemical Biology 出现在两年后，刊物的两位主编——Scripps 研究所的生物学家 Donald Hilvert 和剑桥大学的化学家 Steven Vley 在发刊词中指出：尽管过去存在文化差异，化学家和生物学家正日益寻求共同的基础来理解、模拟和控制自然界。

而欧洲也有一种化学生物学的专门刊物出版，其刊名为 ChemBioChem，两位主编 Jean-Marie Lehn 教授和 Alan R. Fersht 教授在解释刊物的宗旨时指出：ChemBioChem 意指化学生物学和生物化学，其内容涵盖从复杂的糖、多肽、蛋白质到 DNA/RNA，从组合化学、组合生物学到信号转导，从催化抗体到蛋白质折叠，从生物信息学和结构生物学到药物设计——这一范围广泛而欣欣向荣的学科领域。世界上著名的杂志 Nature 也于 2005 年 1 月发行化学生物学副刊 Nature Chemical Biology。这些动向表明化学生物学作为一个新兴前沿交叉学科正在全球范围流行并被倡导，将成为未来几十年或更长一段时间的重要前沿学科方向，化学、生命科学、医学和制药工业期待从化学生物学的发展中得到新的机会。

那么化学生物学的科学内涵是什么呢？它与生物化学、分子生物学的区别是什么？

二、化学生物学的概念及其与生物化学、分子生物学的区别

1. 生物化学与分子生物学的概念

生物化学是在分子水平上研究生命科学的一门学科，是生命科学的重要基础学科之一。生物化学主要是应用化学的理论和方法来研究生命现象，阐明生命现象的化学本质的科学。

生物化学的基本内容包括：发现和阐明构成生命物体的分子基础——生物分子的化学组成、结构和性质；生物分子的结构、功能与生命现象的关系；生物分子在生物机体中的相互作用及其变化规律。如图 0-1 中所示，生物化学主要研究是在分子水平（第一水平、第二水平）上研究生命科学。

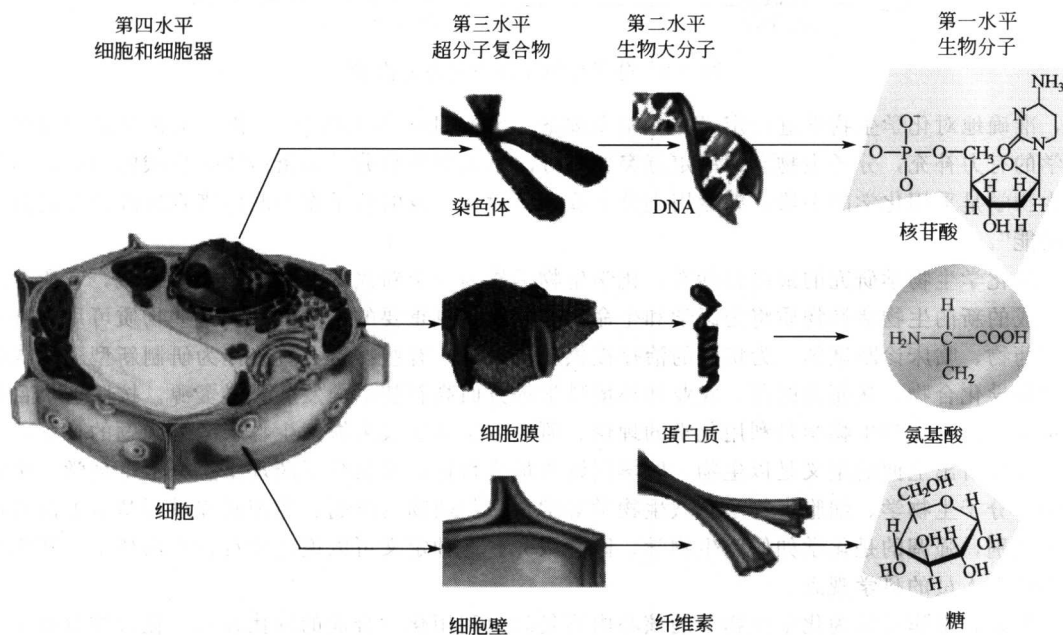


图 0-1 生命科学研究的水平

而分子生物学是以从分子水平研究生命本质为目的的一门新兴边缘学科，它以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息和细胞信息传递中的作用为研究对象（图 0-2），包括对遗传、生殖、生长和发育等生命基本特征的分子机理的阐明，从而为利用和改造生物奠定理论基础和提供新的手段。是当前生命科学中发展最快并正在与其他学科广泛交叉与渗透的重要前沿领域。

分子生物学的发展为人类认识生命现象带来了前所未有的机会，也为人类利用和改造生物创造了极为广阔的前景。阐明这些复杂的生物大分子结构及结构与功能的关系是分子生物学的主要任务。

2. 化学生物学的概念

目前化学生物学的情况与当初分子生物学出现时的情况有些类似。正如 Chemistry & Biology 两位主编在该刊物 1998 年的新年刊头词中指出的那样：化学生物学已变成一个非常流行的名词，各种人，包括有机化学家、生物化学家、分子生物学家和细胞生物学家都在讨论它，化学生物学仍然是一个新的、定义不太明确的领域，化学生物学这个名词对于不同的人有不同的含义。

化学生物学可以看作是一个特定的学科领域，与分子生物学、生物化学之间存在着差别。因

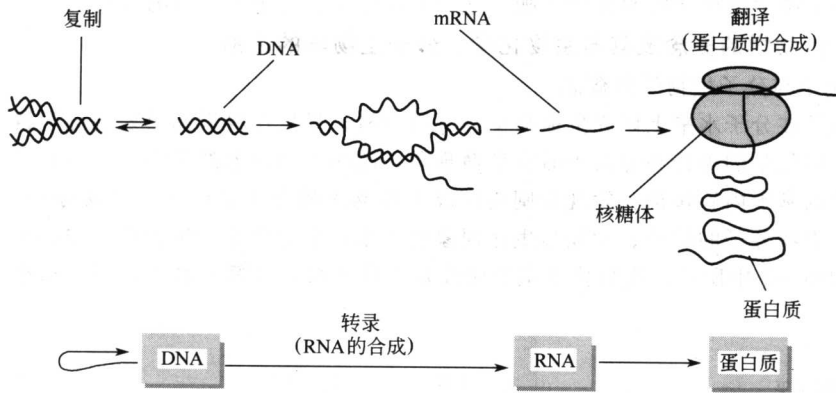


图 0-2 分子生物学研究对象的内容

此，准确地对化学生物学进行定义是非常重要的。Schreiber 等人指出：“化学生物学是对分子生物学的有力补充，分子生物学采用定点突变的方法来改变生物分子如蛋白质和核酸的功能；而化学生物学是采用化学的手段，如运用小分子或人工设计合成的分子作为配体来直接改变生物分子的功能”。

从化学生物学研究的最终目标看，化学生物学作为一个新兴的交叉前沿研究领域，它所发现和合成的新的生物活性物质将为医学和生命科学研究提供重要的研究工具；这些物质可用来开发新型药物、临床诊断试剂，为疾病的治疗提供新的途径，有些物质可直接作为研制新型药物或农药的先导化合物，从而为医药、农业和环境科学等方面高新技术的发展提供资源。按照这个目标来定义的话，化学生物学是利用化学的理论、研究方法和手段来探索生物、医学问题的科学。

可以看出上面的定义是以生物、医学问题为最终目标，涉及分子药理学、分子毒理学、生物化学、分子生物学、细胞生物学和微生物学等学科，与药物的研制、药理研究过程基本上没有明显的区别，强调的是化学如何为生物学、医学服务，这种定义可以说比较符合生命科学、药学和医学研究人员的科学观念。

但是，本作者认为化学生物学的核心内容是如何利用化学合成的现代技术、化合物分离手段和化学分子结构解析技术获得各种各样的化学物质（包括无机物、有机物和高分子物质），以及这些化学物质如何与生物大分子、细胞相互作用及分子识别。按照这样的理解，可以把许多在生物化学、细胞生物学、分子生物学和医学中应用的化学物质全部包括在内，而不仅仅是具有生物调控作用的小分子化合物，如具有毒性、污染环境的化学物质，可以作为生物大分子纯化、性质及功能研究的化学物质，可以作为体内外生物大分子探针的化学物质等。因此，从化学的角度看，化学生物学可以理解为是研究化学物质的生物化学功能、生物学功能和医药学作用的一门科学（图 0-3）。

三、化学生物学研究的中心任务和研究方向

可以说，化学生物学是一个研究内容非常丰富、范围十分广泛的新兴领域，而且化学家、生物学家以及药学家对化学生物学的内涵有着不同的理解。因此，要对此作一个系统、完整的介绍是十分困难的。

化学生物学研究一般都是从对生物体的生理或病理过程具有调控作用的小分子生物活性物质开始，研究其结构，发现其在生物体中的靶分子，研究这些物质与生物体靶分子的相互作用；进一步采用化学方法改造其结构，研制具有某种特异性的新颖生物活性物质，探讨其结构与活性关系和作用机制；阐明病理过程的发生、发展与调控机制，揭示生命过程的秘密；进一步从中发展出新的诊断和治疗方法。化学生物学通过分离的和微型化的模拟手段，理解和探索生物医学科

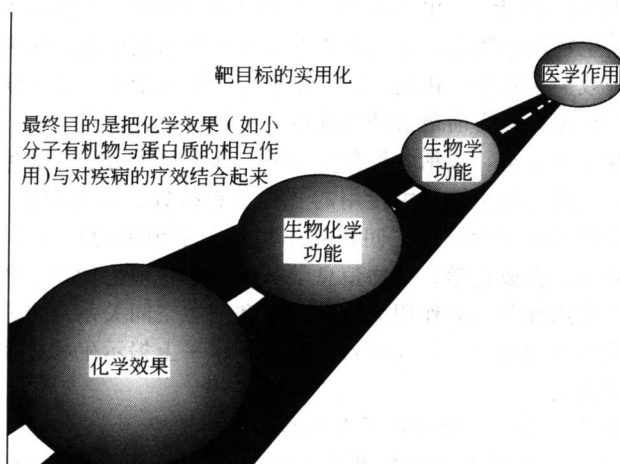


图 0-3 化学与生物化学、生物学和医药学科的关系示意

学中的一些特殊现象。前者比较注重应用前景，而后者对基础研究的贡献极为重要。这些研究的特点都是选择生物医学中的特定对象，采用化学的方法和手段来实现目的，代表当代研究的学科前沿。

根据国际上一些刊物的报道，化学生物学目前的研究内容大致包括以下几个部分：

① 从天然化合物和化学合成的分子中发现对生物体的生理过程具有调控作用的物质，并以这些生物活性小分子作为探针，研究它们与生物靶分子的相互识别和信息传递的机理；

② 发现自然界中分子进化和生物合成的基本规律，从而为合成更多样性的分子提供新的理论和技术；

③ 研究作用于新靶点的新一代治疗药物；

④ 研究提供分子多样性的组合化学及生物活性的高通量筛选技术；

⑤ 研究生物催化剂与生物转化；

⑥ 研究基于金属酶和仿生材料等领域的生物无机化学、酶和蛋白的模拟和仿生大分子的合成与分子识别；

⑦ 研究化学物质与生物大分子相互作用和分子识别的分子技术，以及对于复杂生物体系进行静态分析和动态分析的新技术等。

为此，根据笔者对化学生物学的理解，化学生物学的研究内容可以包括以下四个大的方面。

1. 化学物质的获得——化学物质的合成、分离、分析

化学物质是化学生物学研究的主体之一，从其化学结构来看则具有多种形式，涉及到许多物质。因此，多样性化学物质的获得是化学生物学研究的首要任务。根据化合物的结构特性可以将这些物质分为无机物、有机物和高分子化合物；从化学物质的来源可以分成合成化合物和天然化合物。

(1) 合成的化学物质 通过各种化学合成技术（如组合合成、生物合成、微波辅助合成、无溶剂合成等）合成多种多样的化学物质，包括无机物（毒物或药物）、有机物、高分子化合物以及金属有机配合物等，分析它们的化学结构，研究它们的物理化学性质，为测试它们的生物活性提供化学依据。

(2) 天然化学物质 利用各种分离方法、技术从天然动植物（包括中草药、海洋动植物）以及各种微生物中分离纯化出各种天然产物（包括天然高分子物质、金属有机配合物等），分析其化学结构，研究其物理化学性质，寻找可以作为药物先导化合物的新型物质。

2. 化学物质的生物化学功能——化学物质与生物大分子的相互作用及分子识别

从自然界发现新的生物活性物质，寻找它们在生物体中的靶位点，研究这些物质与生物大分子之间的相互作用、构效关系和作用机制，进一步在分子和化学键水平上研究它们在调控生理过程中的分子识别、信息传递，是当前最活跃的前沿研究领域之一。

这方面的研究内容十分丰富，包括各种化学物质，如生物大分子分离纯化中使用的各种高分子介质、高分子试剂，生物大分子检测中使用的各种染料探针、荧光探针，酶的底物、激活剂、抑制剂与蛋白质、核酸和多糖等大分子之间相互作用和分子识别的化学本质等。可以采用 X 射线晶体学、多维核磁共振、合成化学、生物信息学、量热学、理论计算和各种波谱技术，深入开展分子间非共价键相互作用细节（如作用力、动力学和三维空间关系）研究。这些研究不仅对于阐明其作用机制及结构与活性的关系，而且对于在分子水平上揭示生物体系分子识别、信息传递的化学原理都具有重要意义。

3. 化学物质的生物学功能——化学物质对细胞功能的调控

采用生物活性小分子以多种方式修饰靶蛋白的功能，如天然产物已被用来模拟失效突变（null mutation）、激活突变（activating mutation）和增效突变（gain-of-function mutation）。由于这种方法与传统的遗传学方法十分类似，所以称之为化学遗传学。

化学生物学方法寻找能微扰细胞内过程或系统，而其细胞内靶位点尚不清楚的化合物，然后通过对这些分子探针作用模式的生物化学解析，得到有关复杂的细胞过程的新认知。化学遗传学与传统的遗传学是互补的，它能用于那些用一些传统遗传学方法难以处理的复杂体系，目前其研究内容已扩展到以下几个方面。

(1) 基因突变、分子进化的化学机理和基因表达的小分子调控 化学生物学利用小分子来控制转译过程、促进或拮抗调控过程中核蛋白-蛋白相互作用。研究天然化合物的生物合成途径，揭示通过 DNA、RNA、蛋白质和糖等生物大分子的突变和选择改变生物表型和性状进化的分子机制。

(2) 细胞周期和细胞凋亡的小分子调控研究 自然界存在的生物活性物质可以看作是生物体中类肽小分子配体的基因编码库，它们在阐明许多细胞周期和细胞凋亡的分子机制中处于中心地位。目前已经发现有许多生物活性小分子具有调控细胞周期和细胞凋亡的功能，这一领域的研究成果不仅能揭示生命过程调控的一般原理，并且能为发展新药提供理论基础。

(3) 细胞信号转导的小分子调控 真核细胞的功能（分化、分裂和死亡）受到细胞外激素或生长因子等的调控，它们是通过与膜表面的受体结合后进行跨膜转导，并通过细胞内的一系列信号转导的级联反应来实现的。生物活性小分子能特异性地作用于细胞膜表面的受体，或可穿透细胞膜直接与细胞内的各种蛋白酶相互作用，激活或抑制各种信号转导的级联反应，从而控制各种细胞功能。

4. 化学物质在医药领域中的应用

许多化学物质的生物化学、生物学功能需要动物实验才能最后实现其应用，而化学物质在生物体内的作用从分子水平上也表现为生物化学功能。这一方面包括化学物质的毒理、药理作用，化学物质引起的疾病病理以及化学物质对细胞分化、生物进化的调节作用等。该方面不但涉及到无机药物、有机药物，还涉及到高分子药物、医用高分子材料等。

总的来说，化学生物学作为一个新兴前沿交叉学科将成为未来几十年或更长的一段时间内的一个重要前沿学科方向，化学、生命科学、医药和制药工业都将从化学生物学的发展得到新的机会。

第一章 蛋白质

蛋白质是生命的基础。恩格斯说：“没有蛋白质就没有生命”。蛋白质是构成生物体最基本的结构物质和功能物质。

蛋白质是生命活动的物质基础，它参与了几乎所有的生命活动过程。例如，生物体内发生的催化作用、代谢过程、免疫作用、物质转运、信息传递、运动和生物调控等，都有蛋白质的直接参与并起着重要作用。

与蛋白质复杂的生物功能相对应，蛋白质具有非常复杂的结构。蛋白质结构与功能关系的研究，不仅对于从分子水平上解释生命现象的化学本质具有重要意义，而且，对于工业、农业、医学和环保等领域的发展也有深远影响。

第一节 蛋白质的组成

一、蛋白质的元素组成

蛋白质是一类含氮有机化合物，并且占生物组织中所有含氮物质的绝大部分。因此，可以将生物组织的含氮量近似地看作蛋白质的含氮量。蛋白质除了含氮以外，也和糖、脂及其他许多有机化合物一样，含有碳、氢、氧三种元素。大多数蛋白质还含有少量的硫，有的含有磷，少数还含有铁、铜、锰、锌、钼等金属元素，个别的蛋白质还含有碘等。组成蛋白质元素的含量见表 1-1。

表 1-1 蛋白质的元素组成（按干重计算）

元 素	含量/%	平均含量/%	元 素	含量/%	平均含量/%
C	50~55	52	N	15.0~17.6	16
H	6.9~7.7	7	S	0.3~2.3	2
O	21~24	23	P	0.4~0.9	0.6

由表 1-1 可见，大多数蛋白质的含氮量接近于 16%，所以，在任何生物样品中，每克氮的存在，大约表示该样品含 $100/16=6.25\text{g}$ 的蛋白质，故可以根据生物样品中的含氮量来计算蛋白质的大概含量：

$$\text{蛋白质含量(质量分数, \%)} = \text{每克生物样品中含氮的质量(g)} \times 6.25 \times 100\%$$

蛋白质可以被酸、碱或蛋白酶催化水解，最后得到各种氨基酸的混合物。所以，氨基酸是蛋白质的基本结构单元。虽然蛋白质种类繁多，但是大多数的蛋白质都是由 20 种氨基酸组成。这 20 种氨基酸被称为基本氨基酸。

二、蛋白质基本单位——氨基酸

作为蛋白质结构单元的氨基酸均为 L- α -氨基酸。天然蛋白质由 20 种基本氨基酸组成，部分蛋白质还含有若干种不常见的氨基酸，它们都是基本氨基酸的衍生物。

1. 氨基酸的结构和分类

从蛋白质水解产物中分离得到的基本氨基酸中，除了不含手性碳原子的甘氨酸和含有环状二级氨基的脯氨酸外，其他氨基酸均具有如下结构通式。

